

**LUIZ EDISON SLONGO**

**ANÁLISE DOS FRAGMENTOS POSITIVOS DE BIÓPSIA NA  
PREDIÇÃO DA EXTENSÃO LOCAL DO CÂNCER DE PRÓSTATA**

**Tese apresentada ao Curso de Pós-  
Graduação em Clínica Cirúrgica do  
Setor de Ciências da Saúde, Universi-  
dade Federal do Paraná, como requisito  
parcial à obtenção do título de Doutor.**

**Orientador: Prof. Dr. Renato Tambara Fº.  
Coordenador: Prof. Dr. Jorge Eduardo  
Fouto Matias**

**CURITIBA**

**2006**

## **TERMO DE APROVAÇÃO**

**LUIZ EDISON SLONGO**

### **ANÁLISE DOS FRAGMENTOS POSITIVOS DE BIÓPSIA NA PREDIÇÃO DA EXTENSÃO LOCAL DO CÂNCER DE PRÓSTATA**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor no Curso de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica, Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pela seguinte banca examinadora:

Orientador: Prof. Dr. Renato Tambara Filho  
Departamento de Ciências da Saúde, UFPR

Banca examinadora Prof. Dr. Luiz Carlos de Almeida Rocha  
Prof. Dr. Sergio Ossamu Ioshii  
Prof. Dra. Regina de Paula Xavier Gomes  
Prof. Dr. Luiz Sergio Santos  
Prof. Dr. Marco Aurélio Freitas Rodrigues

Curitiba, 26 maio de 2006

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Doutor RENATO TAMBARA FILHO, amigo e orientador. O meu eterno agradecimento pelo exemplo, incentivo, compreensão, e preciosa contribuição acadêmica na elaboração desta pesquisa.

Ao Professor Titular Doutor LUIZ CARLOS DE ALMEIDA ROCHA, amigo, chefe e líder, pela oportunidade de ascender na carreira universitária.

Ao Doutor MÁRIO CESAR SUGISAWA, colaborador. Pelo incansável trabalho na busca do aprimoramento da biópsia prostática.

Aos Professores Doutores LUIZ FERNANDO BLEGI TORRES e SERGIO OSSAMU IOSHII, colaboradores. Pela abnegação na avaliação histológica do protocolo pesquisado.

Aos amigos e companheiros de trabalho Drs. NEY DE ALMEIDA FARIA NETO, ROGÉRIO DE FRAGA, FERNANDO CESAR KOLESKI, JOSE MAURICIO FREHSE, OSNY SILVESTRI e ALISSON FUCIO. Pelo incentivo, colaboração e fraternal apoio.

Aos colegas Drs. ROGERIO RIBAS, LUIZ SERGIO SANTOS, MANOEL ANTONIO GUIMARÃES, THADEU BRENNY FILHO, AGENOR FERREIRA DA SILVA FILHO, FERNANDO LORENZINI, SIDNEY BREVIGLIERI, REGINA DE PAULA XAVIER GOMES e LUIZ GONZAGA DE FIGUEIREDO MOURA. Pela abnegação, espírito científico e de luta na dedicação ao ensino médico e assistência aos necessitados pacientes do Hospital de Clínicas – UFPR.

Ao Professor Doutor JORGE E. F. MATHIAS, Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Paraná. Pelo aprendizado e oportunidade de evolução acadêmica.

***À Roseli minha amada esposa***

***Aos nossos queridos filhos Julio, Helena e Claudia***

***Aos meus saudosos pais, Guerino Slongo e Maria Bonotto Slongo  
“in memoriam”***

***Aos meus irmãos:***

***Os de sangue***

***Os de fé***

***Aqui hoje terminam estas viagens  
nas quais me acompanhastes  
através da noite e do dia  
e do mar e do homem.  
De tudo quanto vos disse  
vale muito mais a vida.***

***Pablo Neruda***

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE FIGURAS E GRÁFICO .....</b>	<b>viii</b>
<b>LISTA DE TABELAS .....</b>	<b>ix</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>x</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>xi</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>xii</b>
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1 OBJETIVOS .....	4
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>5</b>
<b>3 PACIENTES E MÉTODO .....</b>	<b>9</b>
3.1 CARACTERÍSTICAS DA CASUÍSTICA .....	10
3.2 BIÓPSIA DE PRÓSTATA.....	11
3.2.1 ESTUDO HISTOLÓGICO DAS BIÓPSIAS DE PRÓSTATA.....	13
3.3 PROSTATECTOMIA RADICAL RETROPÚBICA .....	13
3.3.1 ESTUDO HISTOLÓGICO DOS ESPÉCIMES CIRÚRGICOS .....	14
3.4 METODOLOGIA ESTATÍSTICA.....	16
<b>4 RESULTADOS .....</b>	<b>18</b>
4.1 ANÁLISE EXPLORATÓRIA DAS CARACTERÍSTICAS DA CASUÍSTICA.....	19
4.1.1 Idade.....	19
4.1.2 Exame Digital da Próstata.....	19
4.1.3 Antígeno Prostático Específico.....	19
4.1.4 Estudo Ultra-Sonográfico Transretal .....	19
4.1.5 Estadiamento Clínico .....	20
4.2 RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS DA BIÓPSIA DE PRÓSTATA .....	20
4.2.1 Diagnóstico Histológico .....	20
4.3 RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS DO PRODUTO DA PROSTATECTOMIA..	22
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA COMPARATIVA .....	24
4.4.1 Exame Digital da Próstata .....	25
4.4.2 Antígeno Prostático Específico.....	25
4.4.3 Ultra-Som Transretal .....	26
4.4.4 Escore de Gleason na Biópsia .....	26
4.4.5 Percentagem de Fragmentos Positivos .....	27
4.4.6 Estudo do Fragmento com Maior Acometimento pela Neoplasia .....	27
4.4.7 Estudo do Comprometimento Neoplásico da Margem Externa da Biópsia .....	28
4.4.8 Estudo da Infiltração Angiolinfática na Biópsia de Próstata .....	28
4.4.9 Estudo da Infiltração Perineural na Biópsia de Próstata .....	29
4.4.10 Estudo das Duas Variáveis Conjuntas .....	29

4.4.11 Estudo dos 47 pacientes com até 20% dos fragmentos positivos para neoplasia e com o fragmento mais comprometido até 70% em relação a margem cirúrgica do espécime .....	30
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	31
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	37
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	39
<b>APÊNDICE</b> .....	46

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 -	PRÓSTATA ESQUEMATIZADA E LOCAIS DAS PUNÇÕES SISTE- MÁTICAS .....	11
FIGURA 2 -	CORTE TRANSVERSAL DA PRÓSTATA. LOCAIS DAS PUNÇÕES NA ZONA PERIFÉRICA E NA ZONA DE TRANSIÇÃO .....	11
FIGURA 3 -	FRAGMENTO COM MARGEM PERIFÉRICA CORADA PELO NAN- QUIM VERDE SEPARADAMENTE PARA ESTUDO INDIVIDUALI- ZADO .....	12
FIGURA 4 -	FRAGMENTOS ACONDICIONADOS SEPARADAMENTE .....	12
FIGURA 5A -	PRÓSTATA PINTADA PELO NANQUIM AZUL. CONE DISTAL PARA ESTUDO DA MARGEM APICAL .....	15
FIGURA 5B-	CORTES DA PRÓSTATA EM FATIAS DE 4MM PARA ESTUDA DA MARGEM CIRCUNJACENTES.....	15
FIGURA 6 -	MARGEM CIRÚRGICA COMPROMETIDA. TINTA NANQUIM PINTA OS ÁCINOS COM CÂNCER .....	16
FIGURA 7 -	PSEUDOCÁPSULA PROSTÁTICA TRANSFIXADA PELA NEOPLA- SIA COM INFILTRAÇÃO DO TECIDO PERIGLANDULAR .....	16
GRÁFICO 1 -	CORRELAÇÃO ENTRE O NÚMERO DE FRAGMENTOS POSITIVOS E A PORCÉNTAGEM DO FRAGMENTO MAIS COMPROMETIDO ....	21



## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	ESTRATIFICAÇÃO CONFORME ESCORE DE GLEASON NA BIÓPSIA DE PRÓSTATA .....	20
TABELA 2-	ESTRATIFICAÇÃO DO ESCORE DE GLEASON NO ESPÉCIME CIRÚRGICO .....	23
TABELA 3	RESULTADO DO EXAME DE TOQUE RETAL .....	25
TABELA 4 -	CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES POR PSA .....	25
TABELA 5 -	RESULTADO DO EXAME DE ULTRA-SOM PARA AUXÍLIO DIAGNÓSTICO NO CÂNCER DE PRÓSTATA .....	26
TABELA 6 -	CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES QUANTO AO ESCORE DE GLEASON NA BIÓPSIA .....	26
TABELA 7-	CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES POR PORCENTAGEM DE FRAGMENTOS POSITIVOS .....	27
TABELA 8 -	CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES POR PORCENTAGEM DE ACOMETIMENTO NEOPLÁSICO NO FRAGMENTO MAIS COMPROMETIDO .....	27
TABELA 9 -	RESULTADO DO ESTUDO DA MARGEM PERIFÉRICA NA BIÓPSIA	28
TABELA 10 -	CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES QUANTO A INFILTRAÇÃO ANGIOLINFÁTICA NA BIÓPSIA .....	28
TABELA 11 -	CLASSIFICAÇÃO POR APRESENTAÇÃO OU NÃO DE INFILTRAÇÃO PERINEURAL NA BIÓPSIA .....	29
TABELA 12 -	DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES POR PORCENTAGEM DE FRAGMENTOS POSITIVOS NA BIÓPSIA E FRAGMENTO COM MAIOR COMPROMETIMENTO .....	39
TABELA 13 -	DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM ATÉ 20% DOS FRAGMENTOS POSITIVOS PARA CÂNCER E PORCENTAGEM DO FRAGMENTO COM MAIOR COMPROMETIDO ATÉ 70% EM RELAÇÃO A MARGEM CIRÚRGICA .....	30

## LISTA DE ABREVIATURAS

CAP	CÂNCER DE PRÓSTATA
PSA	ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO
TNM-2002	ESTADIAMENTO CLÍNICO DO AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER AND INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER
T1c	TUMOR IMPALPÁVEL, NÃO IDENTIFICADO POR IMAGEM E DIAGNOSTICADO POR BIÓPSIA DEVIDO ELEVAÇÃO DO PSA
T2a	TUMOR CONFINADO QUE COMPROMETE ATÉ METADE DE UM LOBO PROSTÁTICO
T2b	TUMOR CONFINADO QUE COMPROMETE MAIS DA METADE DE UM LOBO PROSTÁTICO
T2c	TUMOR CONFINADO QUE COMPROMETE OS DOIS LOBOS PROSTÁTICOS
T3a	TUMOR COM EXTENSÃO EXTRA-CAPSULAR UNI OU BILATERAL
T3b	TUMOR COM EXTENSÃO PARA VESÍCULA(S) SEMINAL(IS)
T4	TUMOR QUE INVADE EXTRUTURAS ADJACENTES OU FIXO

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A possibilidade de cura cirúrgica do câncer de próstata (CaP), com mínimas sequelas, encontra-se na dependência da extensão do tumor. O preciso conhecimento pré-operatório da extensão local da neoplasia tem sido um desafio aos pesquisadores. Na década passada os métodos preditivos da extensão final do CaP utilizando antígeno prostático específico (PSA), escore de Gleason e o estadiamento clínico, foram exaustivamente investigados. Nos últimos anos vários autores têm procurado estabelecer relação entre os achados histológicos da biópsia e a extensão local da neoplasia. **OBJETIVOS:** Este estudo tem por finalidade: I) avaliar a capacidade para predição da extensão local do CaP através da avaliação histopatológica padronizada dos fragmentos de biópsia sistemática por agulha; II) determinar as características dos pacientes que apresentaram os melhores resultados cirúrgicos quando submetidos à prostatectomia radical retropúbica. **PACIENTES E MÉTODOS:** Cem pacientes com diagnóstico de câncer confinado à próstata (estadiamento clínico T1 e T2) foram estudados prospectivamente. Todos foram submetidos à biópsia sextante estendida (12 ou 14 fragmentos) com análise histopatológica padronizada para se determinar: a) percentagem de fragmentos positivos; b) percentagem de infiltração neoplásica no fragmento mais acometido; c) *status* da margem periférica nos fragmentos. Subsequentemente os pacientes foram submetidos à prostatectomia radical retropúbica, onde se procurou preservar os feixes vâsculo-nervosos. Os espécimes cirúrgicos receberam avaliação histopatológica para se estabelecer a extensão local da neoplasia — estadiamento patológico — e as condições das margens cirúrgicas. **RESULTADOS:** A dosagem do PSA médio foi 6,87 ng/ml; o estadiamento clínico correspondeu a T1c=50%, T2a=17%, T2b=28% e T2c=5% dos casos e o escore de Gleason médio na biópsia foi 5,76. Dentre os 100 pacientes, 54 apresentaram até 2 fragmentos positivos, em 67 o fragmento mais comprometido pela neoplasia não ultrapassava a 70% e em 11 as margens periféricas nos fragmentos de biópsia foram positivas. A extensão extraprostática da neoplasia foi encontrada em 17% e margens positivas no espécime cirúrgico em 29% dos casos. Nos pacientes com doença intraprostática, 59% apresentaram até 20% dos fragmentos positivos e nos pacientes com doença extraprostática 71% apresentaram mais que 20% dos fragmentos positivos ( $p=0,026$ ). Dos 47 casos com até 20% dos fragmentos positivos e até 70% de comprometimento neoplásico no fragmento mais acometido, apenas 8,51% revelaram doença com extensão extraprostática e em 19,15% as margens cirúrgicas foram positivas. O estudo das margens periféricas nos fragmentos de biópsia não foi estatisticamente significativo. **CONCLUSÕES:** I) A variável com maior probabilidade em prever a extensão local — intra ou extraprostática — do CaP foi a percentagem de fragmentos de biópsia positivos. II) Os pacientes com até 20% dos fragmentos positivos e até 70% de comprometimento neoplásico no fragmento mais acometido obtiveram melhores resultados cirúrgicos quando submetidos a prostatectomia radical retropúbica.

**Palavras chave:** Próstata; Neoplasia prostática; Biópsia sextante estendida; Extensão local do tumor; Prostatectomia radical retropúbica.

## ABSTRACT

### ANALYSIS OF POSITIVE NEEDLE BIOPSY CORES TO PREDICT THE LOCAL EXTENSION OF PROSTATIC CANCER.

**BACKGROUND:** The possibility of surgical cure for prostate cancer with minimal sequelae depends on the cancer extension. Adequate preoperative information about the local extension of tumor has been a challenge for the researchers. Over the last decade, there was an overwhelming amount of investigation on predictive methods to accurately stage prostate cancer utilizing PSA levels, Gleason score and the clinical staging. Over the last years, several authors have tried to establish the relationship between histological biopsy findings and pathological staging aiming at optimizing the treatment. **OBJETIVES:** Analyze the cancer-positive biopsy cores from the systematic prostate biopsy and to determinate: I) the variable that would be more precisely predict the local extension of tumor, II) patient's features related to the best surgical outcome when submitted to nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. **METHODS:** This prospective series included 100 patients who underwent prostate needle biopsy (sextant, extended to 12 or 14 cores), with standard histological evaluation. All cases were diagnosed as clinical confined prostate cancer (T1 and T2). The percentages of cancer-positive biopsy cores and of neoplastic infiltration in the most compromised fragment and the peripheral margins status of the core-biopsy were studied. The patients underwent nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. The surgical specimens were studied in a standard hystopathological system to establish the neoplasm extension and the surgical margins status. **RESULTS:** The mean PSA was 6.87 ng/ml. The clinical staging T1c, T2a, T2b and T2c were 50%, 17%, 28% and 5%, respectively. The mean Gleason score in the biopsies was 5.76. Among the patients, 54% presented with up to two positive fragments; in 67% of the cases, the most compromised fragment didn't go beyond 70% and in 11% of the cases, the peripheral margins of the cores were positive for malignancy. Extraprostatic extension of the neoplasm was found in 17% of the surgical specimens and positive surgical margins were found in 29% of the cases. Among the patients with intraprostatic disease, 59% presented with up to 20% of positive fragments, and among those with extraprostatic disease, 71% presented with more than 20% of positive fragments ( $p=0,026$ ). Of the 47 patients with up to 20% of positive fragments, and up to 70% of neoplasm involvement in the most compromised fragment, 8,51% and 19,15% revealed extraprostatic extension disease and positive surgical margins, respectively. The peripheral margin status on cores was not statistically significant. **CONCLUSIONS:** I) The best predictive variable in identifying the local extension of tumor was the percentage of cancer-positive biopsy fragments. II) Patients with up to 20% of positive fragments for cancer and with up to 70% of neoplasm infiltration in the more compromised fragment had the best surgical outcomes after undergoing to nerve-sparing radical retropubic prostatectomy.

**Key words:** Prostate; Prostatic neoplasm; Sextant extended needle biopsy; Local extension of tumor; Nerve-sparing retropubic radical prostatectomy